



Dokumentation

Zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Krankheitsverlauf von COVID-19
Studien und weitere Beiträge

Zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Krankheitsverlauf von COVID-19

Studien und weitere Beiträge

Aktenzeichen: WD 9 - 3000 - 103/21
Abschluss der Arbeit: 4. Januar 2022
Fachbereich: WD 9: Gesundheit, Familie, Senioren, Frauen und Jugend

Die Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages unterstützen die Mitglieder des Deutschen Bundestages bei ihrer mandatsbezogenen Tätigkeit. Ihre Arbeiten geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste geben nur den zum Zeitpunkt der Erstellung des Textes aktuellen Stand wieder und stellen eine individuelle Auftragsarbeit für einen Abgeordneten des Bundestages dar. Die Arbeiten können der Geheimschutzordnung des Bundestages unterliegende, geschützte oder andere nicht zur Veröffentlichung geeignete Informationen enthalten. Eine beabsichtigte Weitergabe oder Veröffentlichung ist vorab dem jeweiligen Fachbereich anzuzeigen und nur mit Angabe der Quelle zulässig. Der Fachbereich berät über die dabei zu berücksichtigenden Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Positionen verschiedener Einrichtungen in Deutschland	6
3.	Meta-Studien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion, dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Mortalität	9

1. Einleitung

Vitamin D bezeichnet eine Gruppe fettlöslicher Vitamine, die Calciferole, zu denen unter anderem Vitamin D2 (Ergocalciferol) und Vitamin D3 (Cholecalciferol) gehören. Beim Menschen werden sie unter dem Einfluss von Sonnenlicht in der Haut gebildet. Im Gegensatz zur körpereigenen Bildung hat die Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung nur einen relativ geringen Anteil an der Vitamin D-Versorgung. Ein Überschuss kann allerdings zu Nierenschäden, Übelkeit und Erbrechen führen.¹

Vitamin D werden eine Reihe positiver Wirkungen zugeschrieben. Seine wichtigste Funktion ist seine Schlüsselrolle bei der Knochenmineralisierung: Es fördert die Aufnahme (Resorption) von Calcium und Phosphat aus dem Darm und deren Einbau in den Knochen. Vitamin D ist darüber hinaus an weiteren Stoffwechselfvorgängen im Körper beteiligt, bei der Bildung von Proteinen bzw. der Steuerung einer Vielzahl von Genen. Daher werden seit Jahren immer wieder Vermutungen geäußert, dass ein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Versorgung und dem Verlauf chronischer Krankheiten bestehen und dies neue Chancen auf Prävention eröffnen könnte. Wissenschaftliche Nachweise für eine solche kausale Beziehung konnten allerdings bisher noch nicht erbracht werden.²

Die Vitamin-D-Versorgung der Menschen in Deutschland schätzt das Robert Koch-Institut (RKI) anhand repräsentativer Studien ein. Danach bestehe bei rund 40 Prozent der Erwachsenen eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D.³ Eine Zufuhr von Vitamin D wird daher nicht grundsätzlich empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung erläutert, bei häufiger Sonnenbestrahlung könne die ausreichende Vitamin-D-Versorgung ohne, bei fehlender Sonnenbestrahlung

-
- 1 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig, Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020, abrufbar unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf>; Robert Koch-Institut (RKI), Vitamin-D-Status in Deutschland, 2016, abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2016_02_ernaehrung4.pdf?blob=publicationFile#:~:text=Gemessen%20an%20ihren%20Serumblutwerten%20sind,%2C3%20%25%20der%20M%C3%A4nner. Diese sowie alle weiteren Links wurden zuletzt abgerufen am 4. Januar 2022.
 - 2 RKI, Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D, 2019, abrufbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html#:~:text=Bei%20einer%20%C3%BCberm%C3%A4%C3%9Fig%20hohen%20Einnahme,Bewusstlosigkeit%20und%20Tod%20f%C3%BChren%20k%C3%B6nnen.
 - 3 RKI, Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D, 2019, abrufbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html#:~:text=Bei%20einer%20%C3%BCberm%C3%A4%C3%9Fig%20hohen%20Einnahme,Bewusstlosigkeit%20und%20Tod%20f%C3%BChren%20k%C3%B6nnen sowie Rabenberg, Martina/ Mensink, Gert, RKI (Hrsg.), in: Journal of Health Monitoring, 2016 1(2), abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2016_02_ernaehrung4.pdf?blob=publicationFile#:~:text=Gemessen%20an%20ihren%20Serumblutwerten%20sind,%2C3%20%25%20der%20M%C3%A4nner.

mit Einnahme eines Vitamin-D-Präparats erreicht werden.⁴ Säuglinge erhalten jedoch im Rahmen der Rachitisprophylaxe im ersten Lebensjahr Vitamin-D-Tabletten.⁵ Auch Älteren ab einem Alter von 65 Jahren wird grundsätzlich eine Zufuhr von Vitamin D in Höhe von mindestens 800 IE (20 µg) pro Tag empfohlen, da Vitamin D die Sturzrate bei älteren Menschen senke und vor Knochenbrüchen schütze.⁶ Desgleichen wird Menschen mit dunkler Hautfarbe und Personen, die sich bei Sonnenschein kaum, gar nicht bzw. nur mit bedeckten Körperpartien im Freien aufhalten, eine Zufuhr empfohlen.⁷

In der aktuellen Diskussion um eine Prävention gegen COVID-19 ist die Frage aufgeworfen worden, ob Vitamin D einen Einfluss insofern auf das Immunsystem haben könnte, dass eine Substitution mit Vitamin D das Risiko einer Infektion reduzieren, den Krankheitsverlauf von COVID-19 abschwächen oder die Infektion mit dem Virus bzw. die Sterblichkeit durch COVID-19 senken könnte.

Die vorliegende Dokumentation stellt u. a. die diesbezüglichen Positionen des RKI, des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. vor. Diese raten unter Bezugnahme auf diverse Studien übereinstimmend von einer prophylaktischen Vitamin-D-Gabe an die gesamte Bevölkerung ab und nehmen in dem Zusammenhang kritisch Stellung zum Studiendesign anderslautender Veröffentlichungen. Im Anschluss werden Meta-Studien aufgeführt, die sich mit dem Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion, dem Schweregrad der Erkrankung, der Intensivpflichtigkeit oder der Mortalität beschäftigen.

-
- 4 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Guter Vitamin-D-Status kann vor akuten Atemwegsinfektionen schützen, Neue Daten zu Vitamin D im 14. DGE-Ernährungsbericht, DGE aktuell 30/2020 vom 24. November 2020, abrufbar unter <https://www.dge.de/presse/pm/guter-vitamin-d-status-kann-vor-akuten-atemwegsinfektionen-schuetzen/> sowie Vitamin D (Calciferole), 2012, abrufbar unter <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>.
 - 5 Wabitsch, Martin/Koletzko, Berthold et al., Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindesund Jugendalter, Kurzfassung der Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), in: Monatsschrift Kinderheilkunde 2011, 159, S. 766–774 (773), abrufbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00112-011-2407-5.pdf>.
 - 6 Linseisen, Jakob/Bechthold, Angela et al., Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.), Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, 2011, S. 39 und 40, abrufbar unter <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-210803.pdf>.
 - 7 Rabenberg, Martina/ Mensink, Gert, RKI (Hrsg.), in: Journal of Health Monitoring, 2016 1(2), abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/Factsheets/JoHM_2016_02_ernaehrung4.pdf?blob=publicationFile#:~:text=Gemessen%20an%20ihren%20Serumblutwerten%20sind,%2C3%20%25%20der%20M%C3%A4nner.

2. Positionen verschiedener Einrichtungen in Deutschland

RKI, **Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut**, Stand: 26. November 2021, abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile.

Diese aktuelle Bewertung der Fachgruppe sieht anhand der Studienlage Hinweise für ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Vitamin-D-Mangel. Die Kausalität des Vitamin D-Mangels sei aber nicht bewiesen. Der niedrige Vitamin-D-Spiegel könne ggf. als Konsequenz der schweren Erkrankung auftreten. Ebenso würden unter Vitamin-D-Substitution Hinweise auf eine Reduktion des Risikos für Intensivpflichtigkeit, auf eine reduzierte Mortalität und auf schnellere Viruselimination gesehen. Im Ergebnis wird empfohlen:

- *„Substitution aller Hypovitaminosen bei Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Mangel, bei denen ein erhöhtes Risiko für COVID-19 besteht oder bereits eine COVID-19-Erkrankung vorliegt,*
- *bei kritisch kranken Patienten Substitution bei nachgewiesenem Vit. D-Defizit (≤ 30 nmol/l) entsprechend Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin,*
- *keine Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung von Vitamin D zur Prophylaxe oder adjunktiven Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen.“*

BfR, **Vitamin D, das Immunsystem und COVID-19**, Mitteilung Nr. 015/2021 des BfR vom 14. Mai 2021, abrufbar unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-das-immunsystem-und-covid-19.pdf> sowie darauf bezogener Beitrag von Lenzen-Schulte, Martina, **COVID-19 und Supplementierung: Vitamin D – in der Pandemie hinterfragt und doch empfohlen**, in: Deutsches Ärzteblatt 2021, 118 (22): A-1108/B-911, abrufbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/219362/COVID-19-und-Supplementierung-Vitamin-D-in-der-Pandemie-hinterfragt-und-doch-empfohlen>.

Das BfR erläutert im Zusammenhang mit Beobachtungsstudien, wonach (insbesondere schwer) COVID-19-Erkrankte, häufig zu geringe Vitamin-D-Konzentrationen im Blut aufwiesen, dass es meist unklar sei, ob die niedrigen Vitamin D-Serumspiegel bereits vor der Erkrankung vorgelegen hätten oder erst durch die Infektion verursacht worden seien. Andererseits würden einige Beobachtungsstudien und Interventionsstudien darauf hinweisen, dass sich die Einnahme von Vitamin D-Präparaten positiv auf den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung auswirken könne. Die Datenlage sei jedoch noch unzureichend, um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung abzuleiten. Gründe dafür seien beispielsweise das Studiendesign und die Studiendurchführung. Zudem seien weitere Risikofaktoren für eine COVID-19-Erkrankung zum Teil nur unzureichend berücksichtigt worden, darunter hohes Alter, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und Bluthochdruck. Im Ergebnis gelangt das BfR zu der Auffassung: *„Es ist wissenschaftlich unstrittig, dass eine ausreichende Vitamin D-Versorgung zur normalen Funktion des Immunsystems beiträgt. Auch zeigen Studien, dass Menschen mit einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung ein erhöhtes Risiko für akute Atemwegsinfekte aufweisen und von der Gabe von Vitamin D-Präparaten profitieren können. Für Personen mit einem angemessenem Vitamin D-Status konnte ein solcher Nutzen bisher nicht belegt werden. Eine generelle Empfehlung zur Vorbeugung von akuten Atemwegserkrankungen durch die Einnahme von Vitamin D-haltigen Präparaten ist da-*

her derzeit nicht begründbar. [...] Die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln kann vor allem für Menschen sinnvoll sein, die einer Risikogruppe für eine unzureichende Vitamin D-Versorgung angehören. Zu den Risikogruppen gehören Personen, die sich kaum oder gar nicht im Freien aufhalten (können) oder – etwa aus kulturellen oder religiösen Gründen – nur mit gänzlich bedecktem Körper nach draußen gehen. Außerdem zählen Menschen mit einer dunklen Hautfarbe zu den Risikogruppen, da sie durch den hohen Gehalt des Hautpigments Melanin weniger Vitamin D bilden können als Menschen mit heller Haut. Eine weitere wichtige Risikogruppe können ältere Menschen sein, weil die Vitamin D-Bildung im Alter deutlich abnimmt. In der älteren Bevölkerung gibt es zusätzlich oft bewegungseingeschränkte, chronisch kranke und pflegebedürftige Menschen, die sich kaum oder gar nicht im Freien bewegen (können). Insbesondere bei Bewohnerinnen und Bewohnern von Pflegeheimenrichtungen kann daher ein Vitamin D-Mangel verbreitet sein. Für diese Risikogruppe sollte daher eine generelle Supplementierung mit Vitamin D bis zu 20 Mikrogramm pro Tag erwogen werden.“ (S. 2).

Der darauf bezogene Beitrag im Deutschen Ärzteblatt sieht in der Debatte um den Nutzen von Vitamin D in der aktuellen Coronapandemie bisher keine durchschlagende, eindeutige Evidenz und rät zu pragmatischen Ansätzen. Dabei wird auf verschiedene Studien Bezug genommen, so z. B. auf eine Beobachtungsstudie an der Universitätsklinik in Heidelberg, und folgendes Fazit gezogen:

- „Solange weitere Resultate von Interventionsstudien ausstehen, sehen einzelne Kliniker hierzulande in einer Vitamin-D-Supplementierung für stationäre COVID-19-Patienten derzeit mehr Nutzen als Schaden und halten es für unethisch, dies den Patienten vorzuenthalten.“
- Sie empfehlen ambulanten Patienten ebenfalls eine Vitamin-D-Supplementierung.
- Beratende Institutionen in anderen europäischen Ländern sprechen insbesondere vor dem Hintergrund der Pandemie zudem eindeutige Empfehlungen zu einer regelmäßigen Vitamin-D-Supplementierung in unterschiedlichen Dosen aus – zum Teil für die gesamte Bevölkerung, zum Teil für bestimmte Risikogruppen.
- In Deutschland gibt es solche nicht, eine gemeinsame Konsensusempfehlung relevanter Fachgesellschaften fehlt; auch die jüngste Mitteilung des BfR lässt dies letztlich offen und enthält lediglich die Formulierung: ‚ist ... zu erwägen‘.
- Ärzte müssen daher hierzulande nach wie vor individuell mit ihren Patienten entscheiden, ob und in welcher Dosis supplementiert werden soll; eine Serumbestimmung ist nur als IGeL⁸ möglich.“

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V., **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur Rolle von Vitamin D in der Corona-Pandemie**, Stand: 11. Februar 2021, abrufbar unter <https://www.endokrinologie.net/aktuelles-details/stellungnahme-vitamin-d-corona-pandemie.phpv> sowie **Vitamin D bei COVID-19?, Fachgesellschaft empfiehlt für Risikopatienten Kompromiss**, Pressemitteilung vom 12. Februar 2021, abrufbar unter <https://www.endokrinologie.net/pressemitteilung/vitamin-d-bei-covid-19.php>.

8 IGeL steht für Individuelle Gesundheitsleistungen, die nicht zu den Regelleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung gehören und daher von den Versicherten selbst zu bezahlen sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie rät derzeit unter Bezugnahme auf diverse Studien von einer Vitamin D-Gabe alleine zur COVID 19-Infektionsprophylaxe oder -therapie ab. Die klinischen Studien zum Einfluss von Vitamin D bei COVID-19 seien hauptsächlich Beobachtungsstudien und damit aus wissenschaftlicher Sicht nicht ausreichend beweiskräftig. Sie zeigten lediglich, dass zwei Ereignisse zusammen auftraten, aber nicht, dass das eine die Ursache des anderen ist. So wiesen auch oftmals Menschen, die an anderen Krankheiten leiden, einen niedrigen Vitamin D-Spiegel auf. Um eine Empfehlung zur Vitamin D-Gabe abzuleiten, brauche es daher weitere große Placebo-kontrollierte, klinische Studien. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie weist zudem darauf hin, dass ein Zuviel des Vitamins auch schädlich sein könne. Bis belastbare Studien vorlägen, empfiehlt die Fachgesellschaft einen Kompromiss: Zur Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung rät sie für Risikogruppen die Einnahme von 400-1000 IE pro Tag des Vitamins an. Mit diesem Vorgehen nutze man mögliche, bisher jedoch nicht eindeutig belegte Vorteile, ohne das Risiko potenzieller Nachteile einer Überdosierung in Kauf zu nehmen.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., **Zum Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Zufuhr bzw. dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung – ein Überblick über die aktuelle Studienlage**, Stand: 11. Januar 2021, abrufbar unter <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/fachinformationen/vitamin-d-und-covid-19/>.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung spricht sich gegen den prophylaktischen oder therapeutischen Einsatz von Vitamin D vor folgendem Hintergrund aus: *„Die derzeit vorliegenden Studien geben zwar Hinweise auf eine potenzielle Assoziation zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. einem schwereren COVID-19-Verlauf, die Ergebnisse sind jedoch unzureichend, um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachzuweisen. Gründe hierfür liegen unter anderem in Studiendesign und -durchführung: häufig querschnittliches sowie retrospektives Studiendesign, fehlende Adjustierung für wichtige Risikofaktoren (v. a. Diabetes mellitus oder Adipositas), ungleichmäßige Verteilung von Vorerkrankungen zwischen den Vergleichsgruppen sowie keine Messung des Vitamin-D-Status. Daher sind weitere Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig.“* Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung bezieht sich dabei auf diverse Studien mit unterschiedlichem Design. Im Ergebnis rät sie Menschen mit festgestelltem Vitamin D-Mangel zu einer Substitution. Zu den Risikogruppen gehören danach ältere Personen, Personen, die nur mit gänzlich bedecktem Körper nach draußen gehen, Personen mit dunklerer Haut (hoher Melanin Gehalt der Haut) sowie Personen, die sich kaum oder gar nicht im Freien aufhalten (können).

Vorschlag der ambulanten Therapie von Covid-19-Patienten in stationären Pflegeeinrichtungen, Kassenärztliche Vereinigungen (KVen) Sachsen und Thüringen, nach Pletz, Mathias/Beyer-Westendorf, Jan et al., 14. Dezember 2020, abrufbar unter https://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/data/kvs/img/Aktuelles/Corona/201214_Covid-19-Patienten_in_Pflegeheimen_Anlage_neu.pdf.

Die beiden KVen listen Therapieoptionen in stationären Pflegeeinrichtungen auf, welche sich nach ihrer Darstellung „basierend auf Erfahrungen nach einem COVID-Ausbruch in einem Jenaer Pflegeheim als sinnvoll erwiesen haben und dem aktuellen Wissenstand (Dezember 2020) entsprechen.“ Zu Vitamin D heißt es konkret:

- „Bei allen (auch noch nicht infizierten Patienten) Substitution prüfen, und falls nicht vorbestehend, großzügig beginnen.“
- *Rationale: Vitamin D Mangel bei Pflegeheimbewohnern im Winter ist häufig. Potentieller Nutzen bei minimalem Risiko, protektiver/therapeutischer Effekt wahrscheinlich umso stärker, je früher begonnen wird.“*

3. Meta-Studien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion, dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Mortalität

Nachfolgend werden Meta-Studien aufgeführt, die den Vitamin-D-Spiegel im Kontext einer Erkrankung mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 zum Gegenstand haben. Dabei führen nahezu alle Meta-Studien an, dass sie Einschränkungen unterlägen. So lägen teils unzureichende Stichprobengrößen vor oder weitere Faktoren wie Komorbidität seien unzureichend berücksichtigt. Oftmals liegen den Meta-Analysen Beobachtungsstudien und Querschnittstudien zugrunde, die anfällig sind für Verzerrungen. Sie können in der Regel keine Ursache-Folge-Wirkung (Kausalität) belegen.⁹

Chen, Jie/Mei, Kaibo et al., **Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs**, in: Nutrition Journal, 2021, 20 (89), abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557713/>.

In dieser Meta-Analyse wurden elf Kohortenstudien mit insgesamt mehr als 500.000 Personen und zwei randomisierte Kontrollstudien mit etwa 200 Personen ausgewertet. Danach würden ein Vitamin-D-Mangel oder eine Vitamin-D-Insuffizienz kein signifikant erhöhtes Risiko für eine COVID-19-Infektion aufweisen. Auch sei die Gabe von Vitamin D nicht mit einem signifikant verringerten Risiko einer COVID-19-Infektion verbunden gewesen.

Borsche, Lorenz/Glauner, Bernd et al., **COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis**, in: Nutrients. 2021, 13(10): 3596, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8541492/>.

In diese Analyse eingeschlossen wurden sieben klinische Beobachtungsstudien sowie eine Bevölkerungsstudie. Letztere basiere auf den langfristigen durchschnittlichen Vitamin-D3-Spiegeln, die für 19 Länder und fast 450.000 Personen dokumentiert worden seien. Die klinischen Studien umfassten insgesamt 1.601 hospitalisierte Personen (784, deren Vitamin-D-Spiegel innerhalb eines Tages nach der Aufnahme gemessen worden sei und 817, deren Vitamin-D-Spiegel vor der Infektion bekannt gewesen sei). Beide Datensätze hätten eine starke Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der durch SARS-CoV-2 verursachten Sterblichkeitsrate geliefert. Dennoch wird empfohlen, gut konzipierte Beobachtungsstudien und doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien zu initiieren.

9 Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (EbM), EbM-Glossar, abrufbar unter <https://www.ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-glossar>, Pschyrembel Online, Querschnittstudie.

Kazemi, Asma/Mohammadi, Vida et al., **Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis**, in: *Advances in Nutrition*, 2021, 12(5), S. 1636–1658, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989595/>.

Insgesamt 39 Studien (19 Querschnittsstudien, zehn Fall-Kontroll-Studien, zwei retrospektive Kohortenstudien, zwei randomisierte kontrollierte, zwei quasi-experimentelle und vier deskriptive Studien) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion sowie dem Schweregrad der Erkrankung. Bei einem Vitamin-D-Mangel sei ein höheres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion beobachtet worden. Auch habe sich eine niedrigere Konzentration von Vitamin D bei einem schwereren Grad der COVID-19-Erkrankung gezeigt. Zudem gebe es Hinweise, dass ein Vitamin-D-Mangel zu höherer COVID-19-Sterblichkeit führe. Einschränkend wird aber erwähnt, dass die Studien methodisch und statistisch heterogen seien und weitere Einschränkungen vorhanden gewesen seien, so dass in Bezug auf das Auftreten einer Infektion bei der Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten sei. Für die Aufnahme auf der Intensivstation sowie überhaupt einen Krankenhausaufenthalt und die Ausbreitung der Krankheit in der Lunge sei die Evidenz derzeit inkonsistent und unzureichend. Empfohlen wird, weitere Studien zu veranlassen.

Rawat, Dimple/Roy, Avishek et al., **Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis**, in: *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2021, 15(4): 102189, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236412/>.

Diese systematische Literaturrecherche stützt sich auf fünf Studien, davon drei randomisierte placebokontrollierte und zwei quasi-experimentelle Studien. Die Studien beziehen sich insgesamt auf 467 Teilnehmende. Die Gabe von Vitamin D reduziere weder die COVID-19-Mortalität noch die auf diese Krankheit bezogene intensivmedizinische Aufnahmezeit oder den Bedarf an invasiver Beatmung. Empfohlen werden weitere Studien mit größeren Stichproben.

Ghasemian, Roya/Shamshirian, Amir et al., **The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, in: *The International Journal of Clinical Practice*, 2021, 75 (11), e14675, abrufbar unter <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14675>.

Dreiundzwanzig Studien (vergleichende oder nicht-vergleichende Studien mit retrospektivem oder prospektivem Charakter) mit insgesamt 11.901 Personen liegen der Meta-Analyse zugrunde. Im Ergebnis hätten 41 Prozent der an COVID-19 Erkrankten an einem Vitamin-D-Mangel gelitten, während bei 42 Prozent der Vitamin-D-Spiegel unzureichend gewesen sei. Die Wahrscheinlichkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, sei bei Personen mit Vitamin-D-Mangel 3,3-mal, die Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 schwer zu erkranken etwa fünfmal höher. Es gebe aber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und höheren Sterblichkeitsraten. Zudem seien etliche Krankheiten wie Diabetes, Fettleibigkeit und Atemwegserkrankungen als häufige Komorbiditäten bei an COVID-19-Erkrankten zu nennen, die aber auch direkt oder indirekt von einem Vitamin-D-Mangel beeinflusst sein könnten. Es sei daher plausibel, dass sowohl ein Vitamin-D-Mangel als auch bestimmte Grunderkrankungen, die sich gegenseitig beeinflussen, den Zustand dieser Menschen stark verschlechtern könnten. Die Autorinnen und Autoren empfehlen, um Einschränkungen und Verzerrungen auszuräumen, randomisierte klinische Studien mit einer großen Stichprobe durchzuführen.

Petrelli, Fausto/Luciani, Andrea, et al., **Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies**, in: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2021, 211:105883, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7997262/>.

Ausgangspunkt der Analyse sind 43 Beobachtungsstudien mit insgesamt über 600.000 Personen. Danach hätten Personen mit einem mangelhaften Vitamin-D-Spiegel ein höheres Risiko, an einer COVID-19-Infektion zu erkranken, als Menschen mit einem ausreichenden Vitamin-D-Spiegel. Vitamin-D-Mangel sei auch mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung und der Mortalität verbunden.

Bassatne, Aya/Basbous, Maya et al., **The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis**, in: Metabolism Clinical and Experimental, 2021, 119: 154753, abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989070/>.

Dieser Meta-Studie liegen Daten aus 31 Beobachtungsstudien und drei randomisierten Kontrollstudien zugrunde. Die Analyse zeige nur einen leichten Trend zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko für eine COVID-19-Mortalität, einer entsprechenden Aufnahme auf einer Intensivstation, einer Beatmung oder einer Infektion mit SARS-CoV-2. Ein signifikanter Zusammenhang liege nicht vor. Auch wenn der Vitamin-D-Spiegel bei COVID-19-Erkrankten niedriger als bei Nichtinfizierten gewesen sei, sei keine Ursache-Wirkungs-Beziehung des Vitamin-D-Status auf COVID-19-Gesundheitsergebnisse belegbar. Klare evidenz-basierte Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung könnten nur auf der Grundlage der Ergebnisse weiterer randomisierter kontrollierter Vitamin-D-Studien zu COVID-19-bezogenen Gesundheitsergebnissen erfolgen.

Teshome, Amare/Adane, Aynishet, et al., **The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis**, in: Frontiers in Public Health, 2021, 9:624559, abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973108/>.

Eine systematische Literaturrecherche zu Studien, die die Wirkung des Vitamin-D-Spiegels auf eine COVID-19-Erkrankung untersuchten, führte zur Analyse von 14 Studien mit unterschiedlichem Design, darunter fünf Kohortenstudien, fünf Fall-Kontroll-Studien, drei Querschnittsstudien und eine auditierte Zwischenevaluation. Zusammenfassend zeige die Auswertung dieser Studien mit insgesamt mehr als 90.000 Personen, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel signifikant mit einem höheren Risiko für eine COVID-19-Infektion in Verbindung stehe. Einschränkend sei jedoch zu erwähnen, dass die meisten der eingeschlossenen Studien Krankenhausstudien gewesen seien und die Daten aus Sekundärquellen stammten, die anfälliger für ein hohes Risiko von Verzerrungen seien. Weitere Studien seien daher erforderlich.

Liu, Nanyang/Sun, Jiahui et al., **Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis**, in International Journal of Infectious Diseases, 2021, 104, S. 58–64, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833186/>.

Insgesamt zehn Fall-Kontroll-Studien mit mehr als 375.000 Personen wurden näher betrachtet. Im Ergebnis könne ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für COVID-19 zusammenhängen. Ob aber ein niedriger Vitamin-D-Spiegel eine Ursache oder Folge einer COVID-19-Erkrankung ist, bleibe ungewiss. Weitere Studien seien daher erforderlich.

Shah, Komal/Saxena, Deepak, **Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis**, in Quarterly Journal of Medicine, 2021, 114(3), S. 175-181, abrufbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928587/>.

Die Meta-Analyse umfasste drei Studien (zwei randomisierte kontrollierte Studien und eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie) mit 532 hospitalisierten Patienten (189 unter Vitamin-D-Supplementierung und 343 Personen als Kontrollgruppe mit Placeboversorgung bzw. ausreichender Vitamin-D-Versorgung). Zwar sei bei Personen mit Vitamin-D-Supplementierung ein niedrigerer Intensivbedarf im Vergleich zu Patienten ohne Supplementierung beobachtet worden. Jedoch läge eine signifikante Heterogenität der Studien vor. Im Falle der Mortalität hätten Vitamin-D-Präparate vergleichbare Befunde gehabt wie die Behandlung mit Placebo oder ausreichender Versorgung. Auch wenn die vorliegenden Daten auf eine mögliche Rolle von Vitamin D bei der Verbesserung des COVID-19-Schweregrads bei hospitalisierten Patienten hinwiesen, seien robustere Daten aus randomisierten kontrollierten Studien erforderlich.

Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al.: **Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis**, in Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, S. 1–9, abrufbar unter <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1841090>.

In der Meta-Analyse wurden 26 Studien mit insgesamt 8.175 Teilnehmenden näher betrachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einer erhöhten Anfälligkeit für eine Infektion durch COVID-19 könne nicht bestätigt werden. Beobachtet sei jedoch ein positiver Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und der Schwere der Erkrankung. Auch steige mit einer Vitamin-D-Insuffizienz die Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthaltes und der Sterblichkeit an COVID-19. Einschränkend wird angemerkt, dass die meisten der ausgewählten Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen. Dies läge daran, dass die Studien mit krankenhausbezogenen Stichproben durchgeführt worden seien und die Daten daher aus sekundären Aufzeichnungen in der Patientenakte stammten. Zudem seien Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und das Vorliegen von Komorbiditäten in den meisten Studien nicht näher betrachtet worden. Gefordert werden daher weitere, insbesondere klinische Studien, mit verschiedenen Altersgruppen, um eine mögliche Kausalität zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und COVID-19-bezogenen Gesundheitsergebnissen zu bewerten.
